



(19) ES	(11) NUMERO	(10) AT
(21)	5072	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

(50) PRIORIDADES (51) NUMERO	(52) FECHA	(53) PAIS
P 25 05 714.1	12 de febrero de 1.975	Alemania
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//C07D	
(64) TITULO DE LA INVENCION	PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE FLUORURO DE ACIDO 2-CLOROMETIL-FENILCARBAMIDICO.	
(71) SOLICITANTE (ES)	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana.	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE	Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.	
(72) INVENTOR (ES)	Dr.Erich Klauke y Dr.Horst Jäger.	
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE	D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.,	

PATENTE DE INVENCION

=====
Ref: Le A 16 241-Sp.

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de fluoruro de ácido 2-clorometilfenilcarbámico.

=====

Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención del nuevo fluoruro de ácido carbámico, el fluoruro del ácido 2-clorometilfenilcarbámico, así como a su empleo para la obtención de lactama del ácido 2-aminodi-

5

fenilmetan-2'-carboxílico.

La obtención de determinados fluoruros de ácido arilcarbamídico mediante adición de ácido fluorhídrico a los isocianatos correspondientes ya es conocido. Así describe Houben-Weyl, 4^a edición, tomo V/3, páginas 113 y siguientes, la obtención de, por ejemplo, fluoruro de ácido fenilcarbamídico mediante reacción de fenilisocianato con ácido fluorhídrico.

Se ha descubierto ahora que se obtiene el fluoruro del ácido 2-clorometilfenilcarbamídico haciendo reaccionar 2-clorometilfenilisocianato con ácido fluorhídrico anhidro.

Resultó sorprendente que la reacción de 2-clorometilfenilisocianato con ácido fluorhídrico condujese, en forma tan sencilla y sin reacciones secundarias, al correspondiente fluoruro de ácido carbamídico estable, ya que como es generalmente conocido, los compuestos con carácter cloruro bencílico reaccionan muy violentamente con los catalizadores de Friedel-Crafts bajo formación de polibencileno (véase Beilstein E III 5, pág. 638).

Por lo general se parte, en la obtención según la presente invención, de fluoruro de ácido 2-clorometilfenilcarbamídico presentando el ácido fluorhídrico anhidro a temperaturas de 0 a 10°C y después agregando por 0,5 a 1 mol de ácido fluorhídrico, 1 mol de clorometilisocianato. Terminada la adición se deja subir la temperatura de la mezcla de reacción por lo general lentamente a temperatura ambiente y allí se deja durante un periodo de tiempo mas largo, por lo general hasta terminar la cristalización de la mezcla de reacción. El cristalizado se recubre una vez con éter de petróleo y a continuación se seca por succión en vacío.

El 2-clorometilfenilisocianato es conocido y se obtiene, por ejemplo, por cloración de las cadenas laterales de 2-tolil-isocianato en buenos rendimientos y alta pureza (vease Houben-Weyl. Methoden der organischen Chemie, 4ª edición, Tomo V/3, pág. 746, (1968).

El ácido fluorhídrico anhidro se puede emplear en las calidades comerciales.

El fluoruro del ácido 2-clorometilfenilcarbámico, obtenido según la presente invención, tiene un punto de fusión de 64°C. El espectro infrarrojo muestra una banda C = O en 1762 cm⁻¹ y bandas características de adsorción de N - H en 3272 y 1525 cm⁻¹. El espectro de resonancia nuclear ¹⁹F muestra una resonancia en -71,3 ppm (medido contra CF₃COOH como standard externo). En el espectro de masas aparece la punta molar (molpeak) en 187 m/e.

Asimismo se ha descubierto que el fluoruro del ácido 2-clorometilfenilcarbámico se puede emplear en forma industrialmente ventajosa para la obtención de lactama de ácido 2-amino-difenilmetan-2'-carboxílico. Para ello se procede por lo general introduciendo el ácido fluorhídrico anhidro y el fluoruro de ácido 2-clorometilfenilcarbámico disueltos en benceno, a temperaturas bajas, en un autoclave, cerrando el autoclave y calentando. El fluoruro del ácido 2-clorometilfenilcarbámico se empleará aquí, referido al ácido fluorhídrico, por lo general en cantidades de 0,1 a 0,2 moles. El benceno se agregará, referido al fluoruro 2-clorometilfenilcarbámico empleado, en exceso, seleccionándose por lo general proporciones molares entre fluoruro de ácido carbámico y benceno de 1 a 2 - 5. La mezcla de fluoruro de ácido carbámico/benceno y ácido fluorhídrico se efectúa por lo gene-

5 ral a temperaturas entre 0 a 5°C, mientras la reacción, pro-
piamente dicho, se realiza a temperaturas mas altas, por
ejemplo, a temperaturas entre temperatura ambiente y 180°C,
siendo ventajosas temperaturas de 40 a 120°C. El tiempo de
reacción asciende generalmente a 1/2 hasta 12 horas, dándo-
se preferencia a tiempos de reacción de 1 a 2 horas. Efectua
da la reacción se separan el ácido fluorhídrico y el benceno
por destilación en forma en si conocida, el residuo se lava
con lejía alcalina, por lo general hidróxido potásico, se fil
10 tra y se seca. La lactama de ácido 2-amino-difenilmetan-2'-
-carboxílico asi obtenida es un importante producto de parti
da para la síntesis de una serie de productos farmacéuticos.
Asi, por ejemplo, es conocido que los derivados N-dialquil-
-aminoalquílicos de la lactama del ácido 2-amino-difenilme-
tan-2'-carboxílico poseen un buen efecto antiespasmolítico
15 (Journal of Medical Chemistry, tomo 8, pág. 76 (1965)).

En una forma de realización especialmente ventajo-
sa de la obtención de lactama de ácido 2-amino-difenilmetan-
2'-carboxílico el fluoruro del ácido 2-clorometilfenilcarba-
20 mídico no se aísla. Aquí se procede presentando en un auto-
clave a temperaturas de -10 a +10°C ácido fluorhídrico en
cantidades de 2 a 10 moles y goteando a esto 2-clorometilfe-
nilisocianato disuelto en benceno. Terminada la adición se
calienta la mezcla de reacción, entonces, a temperaturas más
25 altas, por ejemplo, a temperaturas de 20 a 180°C, preferente-
mente a 40 hasta 120°C. Se forma asi en el autoclave una
presión de 2 a 50 atmósferas. Después de enfriar y destensur
se separan hasta a una temperatura interior de 50°C el ácido
fluorhídrico y el benceno por destilación sin presión y el
30 residuo que queda en el autoclave se vierte sobre hielo. Se

lava con lejía alcalina diluida, por lo general con solución acuosa de hidróxido sódico, se separa por succión, se lava a fondo con agua y se seca. La lactama de ácido 2-amino-difenilmetan-2'-carboxílico se puede obtener así en forma industrialmente ventajosa en un solo proceso de trabajo directamente por la reacción de 2-clorometilfenilisocianato con ácido fluorhídrico.

Ejemplo 1

En un recipiente de acero noble, provisto de agitador, se introducen 5 g de ácido fluorhídrico y a 0 - 10°C se gotean 41,5 g de 2-clorometilfenilisocianato. La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se deja reposar durante la noche. El preparado cristalizado se recubre una vez con éter de petróleo y a continuación se separa por succión hasta sequedad.

Rendimiento: 44 g (91 % de la teoría)

Punto de fusión: 64°C.

Ejemplo 2

En un autoclave se introducen 40 cc de ácido fluorhídrico anhidro y se agregan 41 g de fluoruro de ácido 2-clorofenilcarbámico disueltos en 68 g de benceno a 0 - 5°C. El autoclave se cierra y se calienta durante 1 hora a 100°C. El ácido fluorhídrico y el benceno se separan por destilación, el residuo se lava con solución acuosa de hidróxido potásico, se filtra y se seca. Se obtienen así 44 g (= 96 % de la teoría) de lactama de ácido 2-amino-difenilmetan-2'-carboxílico del p.f. 193 - 196°C.

Ejemplo 3

En un autoclave de acero noble, dotado de agitador, se introducen a unos 0°C 400 cc de HF anhidro. Se gotean en

45 minutos la solución de 340 g de 2-clorometilfenilisocianato en 800 cc de benceno dejando subir la temperatura hasta 15°C. Terminada la adición se sigue agitando aun durante 15 minutos, después se cierra el autoclave y en 15 minutos se calienta a 100°C. Se forma una presión de unas 16 atmósferas. Después de enfriar y destensar se destila sin presión hasta a una temperatura de 50°C y el residuo en el autoclave, aún líquido, se vierte sobre hielo. Después de lavar con KOH acuoso diluido se separa por succión, se lava a fondo con agua y se seca.

Rendimiento: 408 g (96,2 % de la teoría) de lactama de ácido 2-amino-difenilmetan-2'-carboxílico del punto de fusión 196-199°C.

- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 12 de febrero de 1975, bajo el número P 25 05 714.1, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE FLUORURO DE ACIDO 2-CLOROMETILFENILCARBAMIDICO; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para la obtención de fluoruro de ácido 2-clorometilfenilcarbamídico, caracterizado porque

2-clorometilfenilisocianato se hace reaccionar con ácido fluorhídrico.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la obtención de la lactama del ácido 2-amino-difenilmetan-2'-carboxílico el fluoruro del ácido 2-clorometilfenilcarbámico, en caso dado disuelto en benceno, se hace reaccionar con ácido fluorhídrico bajo presión.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperaturas de 0 a 180°C y a presiones entre 1 y 50 bar.

4ª.- Procedimiento para la obtención de fluoruro de ácido 2-clorometilfenilcarbámico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 7 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

1970
BAYER
AG
Ludwigshafen
[Handwritten signature]